

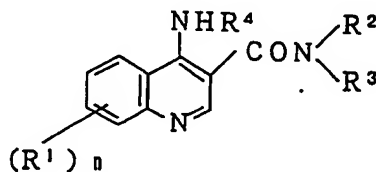


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07D 215/54, A61K 31/47		A1	(11) 国際公開番号 WO 91/14677
			(43) 国際公開日 1991年10月3日 (03. 10. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00404		(74) 代理人 弁理士 亀井弘勝, 外 (KAMEI, Hirokatsu et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋2丁目2番3号 第3松豊ビル Osaka, (JP)	
(22) 国際出願日 1991年3月27日 (27. 03. 91)			
(30) 優先権データ 特願平2/81773 1990年3月28日 (28. 03. 90) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 内多 稔 (UCHIDA, Minoru) [JP/JP] 〒773 徳島県小松島市大林町字本村11番地 Tokushima, (JP) 森田清司 (MORITA, Seiji) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市北田宮二丁目7番39-210号 Tokushima, (JP) 大坪健児 (OTSUBO, Kenji) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市北田宮三丁目5番44-203号 Tokushima, (JP) 清水剛文 (SHIMIZU, Takefumi) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市南矢三丁目6-5 Tokushima, (JP) 山崎勝也 (YAMASAKI, Katsuya) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市東吉野町三丁目28-14 Tokushima, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : QUINOLINE DERIVATIVE, ANTIULCER DRUG CONTAINING THE SAME, AND PRODUCTION OF SAID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 キノリン誘導体、該誘導体を含有する抗潰瘍剤及び該誘導体の製造方法

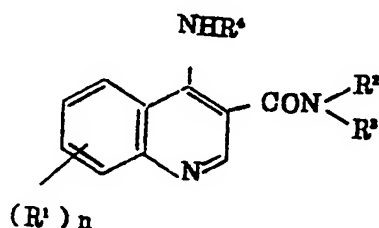


(57) Abstract

A quinoline derivative of general formula (I) and its salt, useful as an antiulcer drug, wherein R¹ represents lower alkoxy, halogen, lower alkyl, lower alkylthio, lower alkanoyloxy-substituted lower alkyl, halogenated lower alkyl or hydroxylated lower alkyl; R² and R³ may be the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkyl, halogenated lower alkyl, C₃ to C₈ cycloalkyl, cycloalkyl-substituted lower alkyl, lower alkenyloxy, lower alkenyl, lower alkoxy-substituted lower alkyl, phenyl-substituted lower alkyl, lower alkynyl, lower alkylphenyl or hydroxylated lower alkyl; R⁴ represents phenyl, tetrahydronaphthyl or naphthyl which may be each substituted with one or two members selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkanoyl, phenyl, cyano, lower alkynylsulfinyl, lower alkoxy-carbonyl, lower alkenylthio, phenyl-substituted lower alkylthio, benzoyl, hydroxylated lower alkyl, lower alkanoyloxy-substituted lower alkyl, lower alkanoyloxy and hydroxyl; and n is 0, 1 or 2.

(57) 要約

本発明によれば、一般式：



[式中、R¹ は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。R² 及び R³ は、同一又は異なつて、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、炭素数 3～8 のシクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキニル基、置換基として低級アルキル基を有するフェニル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。R⁴ は、フェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、フェニル基、シアノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ベンゾイル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、及び水酸基からなる群より選ばれた基を 1 もしくは 2 個有することのあるフェニル基、テトラヒドロナフチル基又はナフチル基を示す。n は 0、1 又は 2 を示す。]

で表されるキノリン誘導体又はその塩が開示される。この誘導体は抗潰瘍剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GI ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ

ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

キノリン誘導体、該誘導体を含有する抗潰瘍剤
及び該誘導体の製造方法

<技術分野>

5 本発明は新規はキノリン誘導体又はその塩、該誘導体を含有する抗潰瘍剤
及び該誘導体の製造方法に関する。

<背景技術>

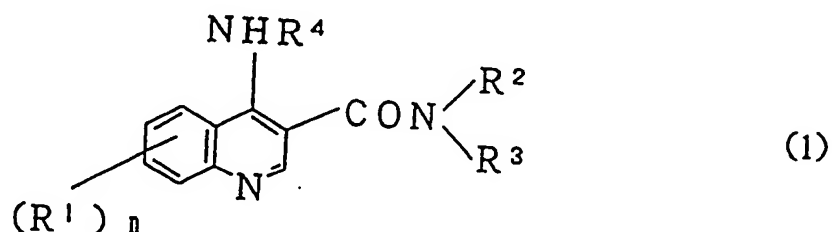
10 従来、抗潰瘍剤としては、例えば特開昭55-147222号公報（およ
びJ. Med. Chem. 1990, 33, 527-533）、同64-40482号公報、欧州公
開特許第0259174号明細書、同第0330485号明細書（および豪
州公開特許第8930117号明細書）、同第0336544号明細書、同
0239129号明細書、米国特許第4578381号明細書、同第473
890号明細書にそれぞれ開示されたキノリン誘導が知られており、またい
15 わゆるIntermediate document として特開平2-117663号公報（19
90年5月2日公開）、同3-17078号公報（1991年1月25日公
開）が知られている。

 一方、上記文献の他、キノリン誘導体それ自体としては、特開昭63-2
2074号公報、同63-233960号公報、63-22589号公報に
記載のものが知られている。

20 本発明は、これら化合物とは構造的に非類似性を示し、更に優れた抗潰瘍
作用を有し抗潰瘍剤として有用な化合物を提供することを目的とする。

<発明の開示>

 本発明のキノリン誘導体は下記一般式（1）：



〔式中、 R^1 は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキニル基、置換基としての低級アルキル基を有するフェニル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。 R^4 は、フェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、フェニル基、シアノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ベンゾイル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、及び水酸基からなる群より選ばれた基を1もしくは2個有することのあるフェニル基、テトラヒドロナフチル基又はナフチル基を示す。 n は0、1又は2を示す。〕

で表される。

本発明の化合物は、ヒスタミン、テトラガストリン又は食物のような胃酸分泌促進物質により刺激される胃酸分泌を低下させ、それにより人及び哺乳動物の消化性潰瘍の予防と治療に有用で、且つ、従来のものに比べ優れた酸分泌抑制作用を有し、持続時間が長いという特徴を有している。また本発明化合物は、アスピリン潰瘍等の消炎鎮痛薬による潰瘍に対しても顕著な予防及び治療効果を有している。

胃粘膜における塩酸産生は多くの薬理学的因子により調節されているが、終局的には $[H^+]$ イオン産生の生化学機序が律速段階となる。近年、胃の壁細胞において H^+ と K^+ で活性化される性質を有するATPaseが酸産生をつかさどっていることが見いだされた。この酵素は胃壁細胞に特異的に存在する酵素でプロトンポンプのキー酵素の役割を果たしており、この酵素

の阻害剤は有用な酸分泌抑制剤となりうる。本発明の化合物は、該酵素の阻害作用をも有しており、特に酸分泌抑制作用ならびに細胞保護作用の両面を有し、攻撃因子と防御因子の両面から潰瘍因子を抑制するという特徴をも有している。

5 しかも、本発明化合物は毒性及び副作用が弱いという点にも特徴を有している。

かかる本発明の化合物は、上記各文献のいずれにも開示がない新規なものである。

10 上記一般式(1)中 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 で定義される各基としては、夫々以下の基を例示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

15 ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等を例示できる。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

20 低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を例示できる。

25 低級アルカノイルオキシ低級アルキル基としては、ホルミルオキシメチル、アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ペンタノイルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、2-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-イソブチルオキシブチル、5-ペンタノイルオキシペンチル、6-tert-ブチルカルボニルオキシヘキシル、1、1-ジメチル-2-ヘキサノ

イルオキシエチル、2-メチル-3-アセチルオキシプロピル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルオキシ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

5 ハロゲン原子置換低級アルキル基としては、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、フルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-フルオロエチル、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1-クロロ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、10 3-フルオロプロピル、3, 3, 3-トリクロロプロピル、4-クロロブチル、5-クロロヘプチル、6-クロロヘキシル、3-クロロ-2-メチルプロピル基等の1~3個のハロゲン原子が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

15 水酸基置換低級アルキル基としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル基等の置換基として水酸基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

20 炭素数3~8のシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

25 シクロアルキル低級アルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、1-シクロペンチルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、4-シクロヘプチルブチル、6-シクロオクチルヘキシル、5-シクロプロピルペンチル、1, 1-ジメチル-2-シクロプロピルエチル、2-メチル-3-シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルメチル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である炭素数3~

8 のシクロアルキル基を例示できる。

低級アルケニルオキシ基としては、例えばビニルオキシ、アリルオキシ、
2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1-メチルアリルオキシ、2-
5 ペンテニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ基等の炭素数2~6の直鎖又は分
枝鎖状アルケニルオキシ基を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニ
ル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2~
6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

低級アルコキシ低級アルキル基としては、メトキシメチル、エトキシメチ
10 ル、2-エトキシエチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4
-エトキシブチル、6-プロポキシヘキシル、5-イソプロポキシペンチル
、1、1-ジメチル-2-ブトキシエチル、2-メチル-3-tert-ブトキ
シプロピル、2-ペンチルオキシエチル、ヘキシルオキシメチル基等の1~
6個の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基が置換した炭素数1~6の直鎖又は
15 分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルキニル基としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、
3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、2-ヘキシ
ニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルキニル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-
20 フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1、1-ジ
メチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシ
ル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6
の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチ
25 リル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイ
ル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

低級アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスル
フィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、tert-ブチル

スルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル基等の炭素数 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルフィニル基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を例示できる。

低級アルケニルチオ基としては、ビニルチオ、アリルチオ、2-ブテニルチオ、3-ブテニルチオ、1-メチルアリルチオ、2-ペンテニルチオ、2-ヘキセニルチオ基等の炭素数 2～6 の直鎖又は分枝鎖状アルケニルチオ基を例示できる。

フェニル低級アルキルチオ基としては、ベンジルチオ、2-フェニルエチルチオ、1-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、1、1-ジメチル-2-フェニルヘキシルチオ、5-フェニルペンチルチオ、6-フェニルヘキシルチオ、2-メチル-3-フェニルプロピルチオ基等のアルキル部分が炭素数 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキルチオ基を例示できる。

低級アルカノイルオキシ基としては、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等の炭素数 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルオキシ基を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有するフェニル基としては、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2-プロピルフェニル、3-イソプロピルフェニル、2-ブチルフェニル、3-tert-ブチルフェニル、2-ペンチルフェニル、3-ヘキシルフェニル等の炭素数 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基 1 個有するフェニル基を例示できる。

本発明において n が 2 を示す場合、2 個の置換基 R¹ は同一であっても異

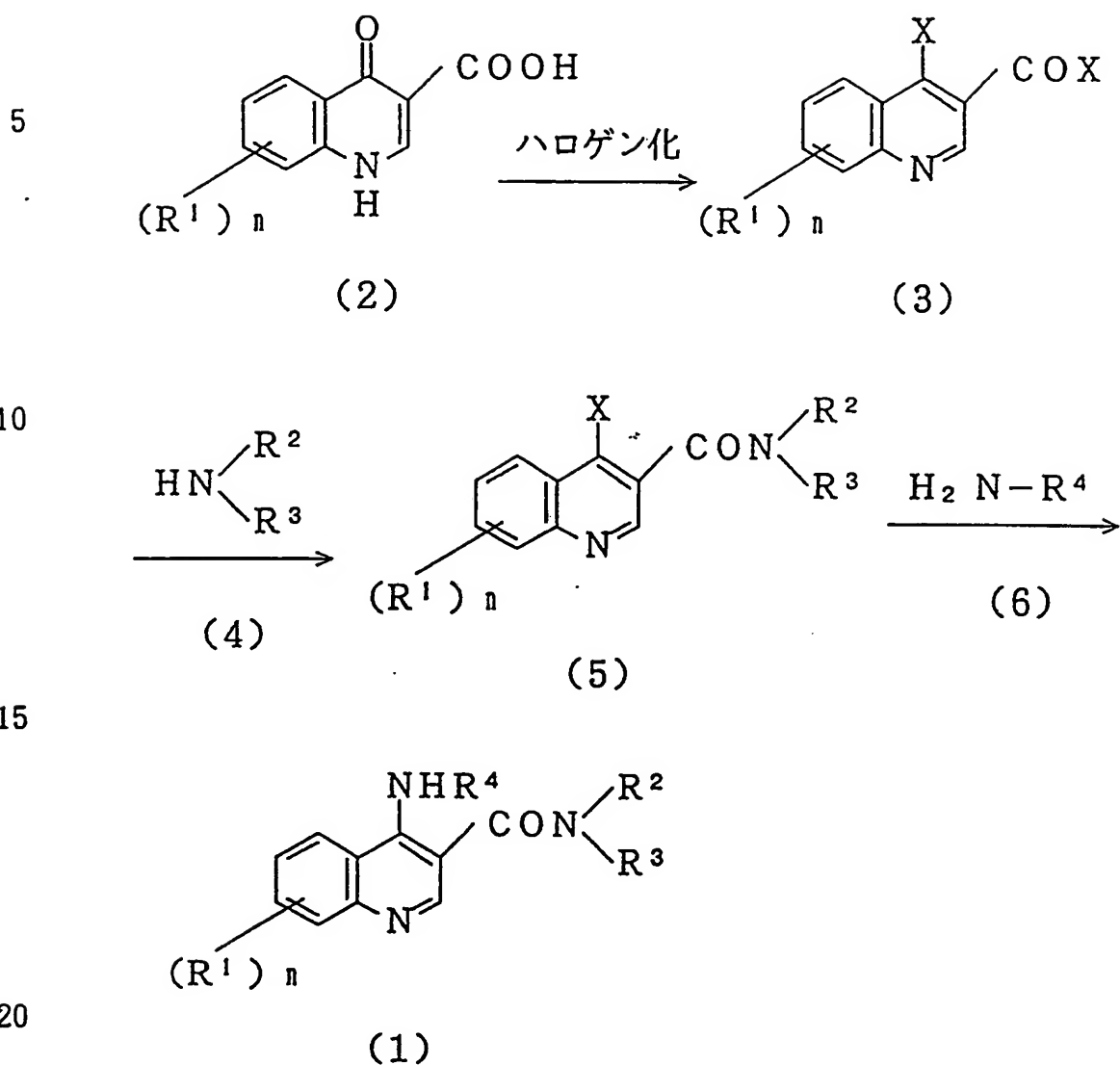
なっているもよい。

本発明の化合物は光学異性体が存在する場合もあるが、それらも本発明に当然に包含される。

本発明の化合物は各種の方法で製造できるが、その好ましい一例を挙げ

5 れば例え下記反応式に示す方法で製造できる。

〔反応式〕



〔各式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び n は前記に同じ。X はハロゲン原子を示す。〕

一般式 (2) の化合物のハロゲン化反応は、適当な不活性溶媒の存在下又は非存在下、化合物 (2) にハロゲン化剤を反応させることにより行われる。ここで使用される溶媒としては、反応に影響を与えない限り、特に限定なく通常の不活性溶媒を使用でき、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲ

ン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）等があげられる。またハロゲン化剤としては、カルボキシ基の水酸基をハロゲンに変え得る通常のハロゲン化剤であれば特に限定なく使用でき、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、五臭化リン等があげられる。化合物（2）とハロゲン化剤との使用割合としては、特に限定されず広い範囲から適宜選択されるが、無溶媒下で反応を行う場合には、通常前者に対して後者を大過剰量、また溶媒中で反応を行う場合には通常前者に対して後者を少なくとも2倍モル量程度、好ましくは2～10倍モル量用いるのがよい。その反応温度及び反応時間も特に限定されないが、通常室温～100℃程度にて30分～6時間程度で行われる。

一般式（3）の化合物と一般式（4）の化合物との反応は、通常ショットテン-バウマン反応によって行われる。例えば、該反応は塩基性化合物の存在下、適当な不活性溶媒中にて行われる。ここで塩基性化合物としては、特に限定なく、ショットテン-バウマン反応に使用されている公知のものを広く使用でき、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5（DBN）、1,5-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-5（DBU）、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン（DABCO）等の第3級有機塩基及び炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩等の無機塩基性化合物をあげることができる。また溶媒としては、反応に影響を与えない限り、特に限定なく通常の不活性溶媒を使用でき、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒のほかに、ピリジン、アセトン、アセ

トニトリル、水等又は上記溶媒の二つ以上の混合溶媒をあげることができる。通常、化合物(3)と化合物(4)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常化合物(3)に対して化合物(4)を少なくとも等モル程度、好ましくは等モル～5倍モル量用いるのがよい。上記反応は通常-20～100℃程度、好ましくは0～80℃にて行われ、一般に5分～12時間で該反応は完結する。

化合物(5)と化合物(6)との反応は、無溶媒下又は適当な不活性溶媒中で、室温～200℃程度、好ましくは50～130℃の温度条件下、1～12時間程度で完結する。不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン等の極性溶媒又はそれらの混合溶媒を使用出来る。該反応は、塩基性化合物を脱酸剤として用いて行なわれる。該塩基性化合物には例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン等の第三級アミン類等を使用することができる。また化合物(6)も脱酸剤として兼用できる。上記反応は必要に応じ反応促進剤として、沃化カリウム、沃化ナトリウム等の沃化アルカリ金属化合物又はヘキサメチルリン酸トリアミドを添加しても行ない得る。上記反応における化合物(5)と化合物(6)との使用割合は、とくに限定されず、広い範囲内で適宜選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～3倍モル量とするのがよい。尚、化合物(6)を脱酸剤として兼用する場合には、化合物(6)は化合物に対して通常過剰量

本発明の化合物(1)は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機

酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示することができる。

5 また、本発明の化合物(1)のうち、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩とを形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等を例示することができる。

10 上記反応式に示される方法により得られる目的とする化合物は、通常分離手段により反応系内より分離され、更に精製することができる。この分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を採用することができる。

15 かくして得られる有効成分は、抗潰瘍剤として有効であり、これは、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、
20 顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等があげられ、とくに注射剤としてすぐれている。

25 錠剤の形態に形成する際には、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カン

テン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等をあげることができる。カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射液として調製される場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等

や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

上記製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

5 上記製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

10 上記製剤の投与量は、用法、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物を体重1kg当たり、約2～24mg程度の量で1日1～4回に分けて投与するのがよい。

<産業上の利用分野>

15 本発明の化合物は、人及び哺乳動物の消化性潰瘍の予防と治療に有用で、且つ、従来のものに比べ優れた酸分泌抑制作用を有し、持続時間が長いという特徴を有している。また本発明化合物は、アスピリン潰瘍等の消炎鎮痛薬による潰瘍に対しても顕著な予防及び治療効果を有している。

20 さらに、本発明の化合物は、ATPaseの阻害作用をも有しており、特に酸分泌抑制作用ならびに細胞保護作用の両面を有し、攻撃因子と防御因子の両面から潰瘍因子を抑制するという特徴をも有している。

しかも、本発明化合物は毒性及び副作用が弱いという点にも特徴を有している。

<実施例>

25 次に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

8-メトキシ-4-キノロン-3-カルボン酸1.5gに塩化チオニル1

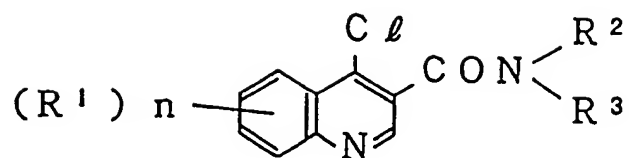
0 mlを加えて、1時間還流させた。反応液を減圧濃縮し、4-クロル-8-メトキシキノリン-3-カルボン酸クロリドを得た。

- 5 アリルアミン0.47gと炭酸カリウム0.94gとをアセトン50mlと水20mlとに溶解した。氷冷攪拌しながら上記酸クロリド（結晶）をそのまま砕いて添加する。同温度で1時間攪拌を行なったあと、アセトンを留去し、残渣を水にあげ、析出物を濾取した。酢酸エチルとn-ヘキサンから再結晶して褐色プリズム状のN-2-プロペニル-4-クロル-8-メトキシキノリン-3-カルボキサミド1.5g得た。

mp. 114~116°C

- 10 以下、参考例1と同様にして適当な出発原料を用いて下記第1表に示す化合物を得た。

第 1 表



参考例 2

 $R^1 : 8 - \text{OCH}_3$
 $R^2 : \text{C}_6\text{H}_{11}$
 $R^3 : \text{H}$
 $\text{NMR (CDCl}_3) \delta \text{ ppm};$

1. 20-1.60 (5H, m)、1.60-1.90 (3H, m)、2.00-2.20 (2H, m)、
 4.10 (3H, s)、4.00-4.20 (1H, m)、
 6.20 (1H, br s)、
 7.15 (1H, d, $J=7.8 \text{ Hz}$)、
 7.60 (1H, t, $J=7.8 \text{ Hz}$)、
 7.82 (1H, d, $J=8.6 \text{ Hz}$)、
 8.97 (1H, s)

参考例 3

 $R^1 : \text{H}$
 $R^2 : \text{C}_2\text{H}_5$
 $R^3 : \text{H}$
 $\text{NMR (CDCl}_3) \delta \text{ ppm};$

1.32 (3H, t, $J=7.3 \text{ Hz}$)、
 3.59 (2H, q, $J=7.3 \text{ Hz}$)、
 6.50 (1H, br s)、7.68 (1H, t, $J=7.0 \text{ Hz}$)、
 7.0 Hz)、7.81 (1H, t, $J=7.0 \text{ Hz}$)、
 8.11 (1H, d, $J=8.8 \text{ Hz}$)、
 8.27 (1H, d, $J=8.3 \text{ Hz}$)、
 8.99 (1H, s)

参考例 4

 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2CH=CH_2,$
 $R^3 : CH_2CH=CH_2$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

3.70-4.70 (4H, m)、4.11 (3H, s)

5.10-5.40 (4H, m)、5.60-6.10

(2H, m)、7.17 (1H, d, $J=6.4$ Hz)、7.63 (1H, t, $J=6.4$ Hz)、7.85(1H, d, $J=6.8$ Hz)、8.76 (1H, s)

参考例 5

 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2CH_2OCH_3,$
 $R^3 : H$
NMR (CDCl₃) δ ppm;3.40 (3H, s)、3.62 (2H, t, $J=$ 4.5 Hz)、3.74 (2H, q, $J=5.3$ Hz)、

4.10 (3H, s)、6.74 (1H, brs)、

7.16 (1H, d, $J=7.3$ Hz)、7.61 (1H, t, $J=8.5$ Hz)、7.85 (1H, dd, $J=1.1$ Hz, 10 Hz)、

9.00 (1H, s)

参考例 6

 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH<\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2CH_3 \end{matrix}$
 $R^3 : H$
NMR (CDCl₃) δ ppm;1.04 (3H, t, $J=7.5$ Hz)、1.31(3H, d, $J=6.6$ Hz)、1.65 (2H, q, $J=7.5$ Hz)、4.10 (3H, s)、4.10-

4.30 (1H, m)、6.22 (1H, brs)、

7.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz)、7.58 (1H, t, $J=7.8$ Hz)、7.79 (1H, dd, $J=1.1$ Hz, 8.6 Hz)、

8.94 (1H, s)

参考例 7

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂ C≡CH、
 R^3 : H

NMR (CDCl₃) δ ppm;

2. 34 (1H, t, J=2.6 Hz)、
 4. 10 (3H, s)、4. 35 (2H, dd, J=
 2.6 Hz, 6 Hz)、6. 76 (1H, brs)、
 7. 16 (1H, d, J=7 Hz)、
 7. 60 (1H, t, J=8.6 Hz)、
 7. 80 (1H, dd, J=1.1 Hz, 8 Hz)、
 8. 98 (1H, s)

参考例 8

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂ CH₂ CH₂ OH、
 R^3 : H

NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 87 (2H, q, J=5.5 Hz)、2. 68
 (1H, brs)、3. 70 (2H, q, J=6.1
 Hz)、3. 82 (2H, t, J=5.7 Hz)、
 4. 08 (3H, s)、7. 10 (1H, brs)、
 7. 15 (1H, d, J=7.7 Hz)、7. 59
 (1H, t, J=7.8 Hz)、7. 80 (1H, dd,
 J=1.1 Hz, 8.4 Hz)、
 8. 95 (1H, s)

参考例 9

R^1 : 8-F、 R^2 : CH₂ CH=CH₂、
 R^3 : H

NMR (CDCl₃) δ ppm;

4. 10-4. 30 (2H, m)、5. 20-5. 50
 (2H, m)、5. 58-6. 20 (1H, m)、
 6. 60 (1H, brs)、7. 40-7. 80 (2H,
 m)、8. 00-8. 20 (1H, m)、
 8. 99 (1H, s)

参考例 10

 $R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : \triangle$ 、
 $R^3 : H$ NMR (CDCl₃) δ ppm;

0.30-1.00 (4H, m)、2.90-3.10 (1H, m)、4.09 (3H, s)、6.58 (1H, br s)、7.13 (1H, d, $J=7.7$ Hz)、7.57 (1H, t, $J=7.9$ Hz)、7.77 (1H, d, $J=8.5$ Hz)、8.92 (1H, s)

参考例 11

 $R^1 : 8-CH_3$ 、 $R^2 : CH_2CH=CH_2$ 、
 $R^3 : H$ NMR (CDCl₃) δ ppm;

2.81 (3H, s)、4.18 (2H, t, $J=4.5$ Hz)、5.10-5.40 (2H, m)、5.90-6.10 (1H, m)、6.60 (1H, br s)、7.50-7.70 (2H, m)、8.25 (1H, d, $J=6.7$ Hz)、9.20 (1H, s)

参考例 12

 $R^1 : 8-OC_2H_5$ 、 $R^2 : CH_2CH=CH_2$ 、
 $R^3 : H$ NMR (CDCl₃) δ ppm;

1.60 (3H, t, $J=5.6$ Hz)、4.10-4.30 (2H, m)、4.30 (2H, q, $J=5.6$ Hz)、5.20-5.40 (2H, m)、5.90-6.10 (1H, m)、6.88 (1H, br s)、7.10 (1H, d, $J=6.2$ Hz)、7.52 (1H, t, $J=6.4$ Hz)、7.72 (1H, t, $J=6.9$ Hz)、8.92 (1H, s)

参考例 13

 $R^1 : 7-CH_2, 8-OCH_3、$
 $R^2 : CH_2CH=CH_2、R^3 : H$
 $NMR (CDCl_3) \delta ppm;$
 $4.15 (3H, s)、4.10-4.30 (2H, m)$
 $5.20-5.50 (2H, m)、$
 $5.80-6.10 (1H, m)、$
 $7.64 (1H, d, J=9.1Hz)、$
 $7.94 (1H, d, J=9.1Hz)、$
 $9.01 (1H, s)$

参考例 14

 $R^1 : 5-CH_3, 8-OCH_3、$
 $R^2 : CH_2CH=CH_2、R^3 : H$
 $NMR (CDCl_3) \delta ppm;$
 $2.88 (3H, s)、4.04 (3H, s)、$
 $4.18 (2H, t, J=5.6Hz)、$
 $5.30-5.50 (2H, m)、$
 $5.90-6.10 (1H, m)、6.54 (1H,$
 $brs)、6.97 (1H, d, J=8.1Hz)、$
 $7.29 (1H, d, J=8.4Hz)、$
 $8.75 (1H, s)$

参考例 15

 $R^1 : 8-SCH_3、R^2 : CH_2CH=CH_2、$
 $R^3 : H$
 $NMR (CDCl_3) \delta ppm;$
 $2.57 (3H, s)、4.10-4.20 (2H, m)$
 $5.20-5.40 (2H, m)、5.90-6.10$
 $(1H, m)、6.48 (1H, brs)、$
 $7.45 (1H, d, J=6.0Hz)、$
 $7.60 (1H, t, J=6.0Hz)、$
 $7.96 (1H, dd, J=1.1Hz, 6.7Hz)、$
 $8.98 (1H, s)$

参考例 16

 $R^1 : 8-C_2H_5, R^2 : CH_2CH=CH_2, R^3 : H$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 36 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 3. 29 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 4. 10-4. 30 (2H, m), 5. 20-5. 40 (2H, m), 5. 90-6. 10 (1H, m), 6. 43 (1H, br s), 7. 60-7. 70 (2H, m), 8. 15 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 7. 9 Hz), 9. 04 (1H, s)

参考例 17

 $R^1 : 8-CH_2OCOCH_3, R^2 : CH_2CH=CH_2, R^3 : H$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

2. 16 (3H, s), 4. 16-4. 22 (2H, m), 5. 22-5. 40 (2H, m), 5. 82 (2H, s), 5. 90-6. 06 (1H, m), 6. 40 (1H, br s), 7. 69 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7. 87 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8. 29 (1H, dd, $J=1.1$ Hz, 8. 4 Hz), 9. 06 (1H, s)

参考例 18

 $R^1 : 8-CH-CH_3, R^2 : CH_2CH=CH_2, R^3 : H$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad OCOCH_3$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 64 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2. 14 (3H, s), 4. 17 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 5. 21-5. 39 (2H, m), 5. 88-6. 08 (1H, m), 6. 41 (1H, br s), 7. 04 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 7. 68 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7. 86 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8. 24 (1H, dd, $J=1.4$ Hz, 8. 4 Hz), 9. 03 (1H, s)

参考例 19

$$R^1 : 8-CH<\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \quad R^2 : CH_2CH=CH_2$$

$$R^3 : H$$

$$NMR (CDCl_3) \quad \delta \text{ ppm};$$

1. 37 (3H, d, $J=6.9 \text{ Hz}$)、4. 17 -
 4. 22 (2H, m)、4. 32 (2H, q, $J=$
 6.9 Hz)、5. 22-5. 40 (2H, m)、
 5. 90-6. 06 (1H, m)、6. 36 (1H,
 brs)、7. 62-7. 74 (2H, m)、
 8. 17 (1H, dd, $J=1.9 \text{ Hz}$, 7.9 Hz)、
 9. 07 (1H, s)

参考例 20

$$R^1 : 8-OCH_3 \quad R^2 : C_2H_5$$

$$R^3 : H$$

$$NMR (CDCl_3) \quad \delta \text{ ppm};$$

1. 33 (3H, t, $J=7.3 \text{ Hz}$)、3. 59
 (2H, q, $J=7.3 \text{ Hz}$)、4. 10 (3H, s)、
 6. 36 (1H, brs)、7. 15 (1H, d, $J=$
 7.5 Hz)、7. 60 (1H, t, $J=7.9 \text{ Hz}$)、
 7. 82 (1H, d, $J=8.6 \text{ Hz}$)、
 8. 97 (1H, s)

参考例 21

$$R^1 : 8-C_2H_5 \quad R^2 : C_2H_5$$

$$R^3 : H$$

$$NMR (CDCl_3) \quad \delta \text{ ppm};$$

1. 31 (3H, t, $J=7.3 \text{ Hz}$)、1. 35
 (3H, t, $J=7.5 \text{ Hz}$)、3. 29 (2H, q,
 $J=7.5 \text{ Hz}$)、3. 58 (2H, q, $J=7.3$
 Hz)、6. 34 (1H, brs)、7. 55 -
 7. 67 (2H, m)、8. 13 (1H, dd, $J=$
 1.9 Hz , 7.9 Hz)、9. 00 (1H, s)

参考例 22

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂CH₂CH₃、
 R^3 : H

NMR (CDCl₃) δ ppm;

1.05 (3H, t, J=7.5 Hz)、1.66-
 1.77 (2H, m)、3.51 (2H, q, J=
 6 Hz)、4.10 (3H, s)、6.39 (1H,
 brs)、7.15 (1H, d, J=6.8 Hz)、
 7.60 (1H, t, J=7.9 Hz)、
 7.82 (1H, dd, J=1.1 Hz, 8.6 Hz)、
 8.97 (1H, s)

参考例 23

R^1 : 8-CF₃、 R^2 : CH₂CH=CH₂、
 R^3 : H

NMR (CDCl₃) δ ppm;

4.13-4.19 (2H, m)、5.21-5.38
 (2H, m)、5.87-6.06 (1H, m)、
 6.47 (1H, brs)、7.75 (1H, t, J=
 7.9 Hz)、8.18 (1H, d, J=7.3 Hz)、
 8.51 (1H, d, J=8.6 Hz)、
 9.12 (1H, s)

参考例 24

R^1 : 8-Cℓ、 R^2 : CH₂CH=CH₂、
 R^3 : H

NMR (CDCl₃) δ ppm;

4.15-4.22 (2H, m)、5.23-5.40
 (2H, m)、5.90-6.09 (1H, m)、
 6.45 (1H, brs)、7.61 (1H, dd,
 J=7.6 Hz, 8.5 Hz)、7.94 (1H,
 dd, J=1.3 Hz, 7.6 Hz)、8.22 (1H,
 dd, J=1.3 Hz, 8.5 Hz)、
 9.11 (1H, s)

参考例 25

$R^1 : 8-C_2H_5$ 、 $R^2 : CH_2CH_2CH_3$ 、
 $R^3 : H$

NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 03 (3H, t, $J=7.4$ Hz)、1. 36
 (3H, t, $J=7.5$ Hz)、1. 61-1. 79
 (2H, m)、3. 26 (2H, q, $J=7.5$ Hz)、
 3. 50 (2H, q, $J=5.9$ Hz)、6. 39
 (1H, brs)、7. 55-7. 67 (2H, m)、
 8. 12 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 7. 9 Hz)、
 9. 00 (1H, s)

参考例 26

$R^1 : 8-CH_3$ 、 $R^2 : CH_2CH_2CH_3$ 、
 $R^3 : H$

NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 09 (3H, t, $J=7.4$ Hz)、1. 70-
 1. 81 (2H, m)、2. 86 (3H, s)、
 3. 51 (2H, q, $J=5.9$ Hz)、7. 60-
 7. 73 (2H, m)、8. 21 (1H, d, $J=$
 7. 1 Hz)、8. 98 (1H, s)

参考例 27

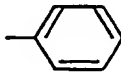
$R^1 : 8-C_2H_5$ 、 $R^2 : CH_2C=CH_2$ 、
 $R^3 : H$

CH₃

NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 36 (3H, t, $J=7.5$ Hz)、1. 85
 (3H, s)、3. 29 (2H, q, $J=7.5$ Hz)、
 4. 10 (2H, d, $J=6.0$ Hz)、4. 94
 (1H, s)、5. 01 (1H, s)、6. 53 (1H,
 brs)、7. 57-7. 68 (2H, m)、
 8. 15 (1H, dd, $J=2$ Hz, 7. 9 Hz)、
 9. 03 (1H, s)

参考例 28

 $R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : CH_2$ — $R^3 : H$ NMR (CDCl₃) δ ppm;

4. 06 (3H, s)、6. 23 (2H, d, J =

5. 6 Hz)、6. 75 (1H, br s)、7. 13

(1H, d, J = 6. 9 Hz)、7. 30—7. 44

(5H, m)、7. 57 (1H, t, J = 8. 5 Hz)、

7. 78 (1H, dd, J = 1. 1 Hz, 8. 6 Hz)、

8. 98 (1H, s)

参考例 29

 $R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : CH_3$ 、 $R^3 : H$ NMR (CDCl₃) δ ppm;

3. 11 (3H, d, J = 3. 9 Hz)、6. 59

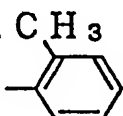
(1H, br s)、7. 14 (1H, d, J = 7. 8

Hz)、7. 57 (1H, t, J = 8. 5 Hz)、

7. 77 (1H, d, J = 8. 6 Hz)、

8. 92 (1H, s)

参考例 30

 $R^1 : 8-C_2H_5$ 、 $R^2 :$  $R^3 : H$ NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 38 (3H, t, J = 7. 5 Hz)、2. 37

(3H, s)、3. 32 (2H, q, J = 7. 5 Hz)、

7. 10—7. 33 (4H, m)、7. 60—7. 72

(1H, m)、7. 89 (1H, br s)、

8. 04 (1H, d, J = 7. 6 Hz)、

8. 19 (1H, d, J = 7. 8 Hz)、

9. 17 (1H, s)

参考例 31

 $R^1 : 8-C_2H_5, R^2 : CH_3, R^3 : H$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

- 1. 35 (3H, t, $J=7.5$ Hz)、
- 3. 09 (3H, d, $J=4.9$ Hz)、
- 3. 28 (2H, q, $J=7.5$ Hz)、
- 6. 42 (1H, br s)、
- 7. 55-7. 67 (2H, m)、
- 8. 12 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 7. 9 Hz)、
- 9. 01 (1H, s)

参考例 32

 $R^1 : 8-OCH_3, R^2 : H, R^3 : H$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

- 4. 11 (3H, s)、7. 21 (1H, d, $J=7.3$ Hz)、
- 7. 38 (1H, br s)、
- 7. 66 (1H, t, $J=8.4$ Hz)、
- 7. 77 (1H, br s)、
- 7. 88 (1H, d, $J=7.7$ Hz)、
- 8. 93 (1H, s)

参考例 33

 $R^1 : 8-C_2H_5, R^2 : CH_2CF_3$
 $R^3 : H$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

- 1. 36 (3H, t, $J=7.5$ Hz)、
- 3. 29 (2H, t, $J=7.5$ Hz)、
- 4. 12-4. 29 (2H, m)、
- 7. 58-7. 70 (2H, m)、
- 8. 14 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 8. 0 Hz)、
- 9. 02 (1H, s)

参考例 34

$$R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2 C=CH_2$$

$$R^3 : H$$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

1. 86 (3H, s)、4. 10 (3H, s)、
 4. 11 (2H, d, J=5. 1 Hz)、
 4. 95 (1H, s)、5. 02 (1H, s)、
 6. 56 (1H, br s)、7. 15 (1H, d, J=
 7. 0 Hz)、7. 59 (1H, t, J=8. 5 Hz)、
 7. 80 (1H, dd, J=1. 1 Hz, 8. 6 Hz)、
 8. 99 (1H, s)

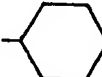
参考例 35

$$R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2 CF_3,$$

$$R^3 : H$$
NMR (CDCl₃) δ ppm;

4. 08 (3H, s)、
 4. 13-4. 30 (2H, m)、
 7. 12 (1H, d, J=7. 7 Hz)、
 7. 15 (1H, br s)、
 7. 54 (1H, t, J=8. 5 Hz)、
 7. 70 (1H, d, J=8. 5 Hz)、
 8. 85 (1H, s)

参考例 3 6

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : -CH_2-$  $R^3 : H$


融点 : 184 - 186 °C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 無色針状

形態 : 遊離

参考例 3 7

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : -CH_2-$  $R^3 : H$

融点 : 152 - 153 °C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル

結晶形 : 無色針状

形態 : 遊離

参考例 3 8

 $R^1 : H、$
 $R^3 : H$ $R^2 : -CH_2CH=CH_2$

融点 : 181 - 184 °C

再結晶溶媒 : エタノール - 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 淡褐色粉末状

形態 : 遊離

参考例 39


 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : -CH_2 CH_2 F$ $R^3 : H$ 融点 : $139-141^{\circ}C$

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 褐色粉末状

形態 : 遊離

参考例 40

 $R^1 : 8-CH_3、$ $R^2 : -CH_2$  $R^3 : H$ 融点 : $151.5-153^{\circ}C$

再結晶溶媒 : 酢酸エチル

結晶形 : 無色針状

形態 : 遊離

参考例 41

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : -CH_2 CH_2 OH$ $R^3 : H$ 融点 : $190-192^{\circ}C$ (分解)

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 白色粉末状

形態 : 遊離

実施例 1

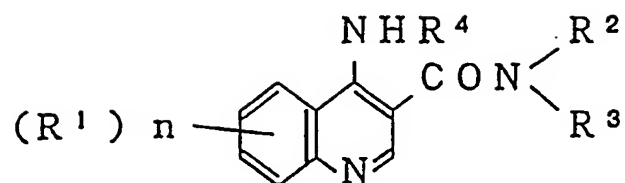
N-2-プロペニル-4-クロル-8-メトキシキノリン-3-カルボン
酸アミド 0.3 g と o-エチルアニリン 0.26 g とをジオキサン 20 ml
に溶解し、5 時間還流を行った。ジオキサンを留去後、残渣をエタノールと
ヘキサンから再結晶して、黄色粉末状の N-2-プロペニル-4-〔(2-
エチルフェニル) アミノ〕-8-メトキシキノリン-3-カルボキサミド塩
酸塩 0.2 g を得た。

mp. 222~223°C (分解)

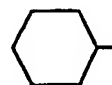
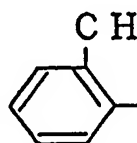
黄色粉末

以下、適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして、下記第 2 表に示す
化合物を得た。

第 2 表



実施例 2

 $R^1 : 8-OCH_3、$
 $R^2 :$

 $R^3 : H、$
 $R^4 :$


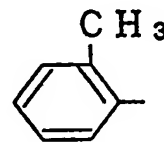
融点 : 168-171°C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 白色粉末

形態 : 1/4水和物

実施例 3

 $R^1 : 8-OCH_3、$
 $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$
 $R^3 : H、$
 $R^4 :$


融点 : 231-232°C (分解)

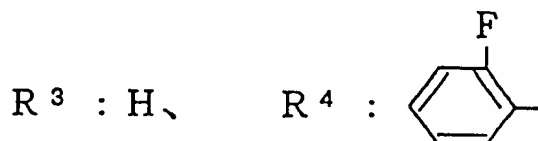
再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末

形態 : 塩酸塩

実施例 4

R^1 : $8-OCH_3$ 、 R^2 : $CH_2=CHCH_2-$ 、



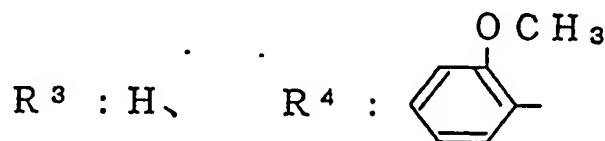
融点 : $232-233^\circ\text{C}$ (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 5

R^1 : $8-OCH_3$ 、 R^2 : $CH_2=CHCH_2-$ 、



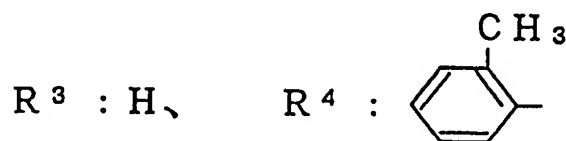
融点 : $257.5-258.5^\circ\text{C}$ (分解)

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩・1/4水和物

実施例 6

R^1 : H、 R^2 : C_2H_5- 、

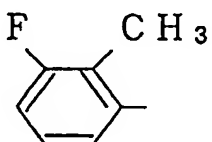


融点 : $192-193^\circ\text{C}$

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 遊離

実施例 7

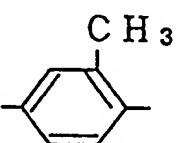
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 215 - 216 °C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 8

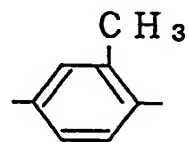
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 239 - 240 °C

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 遊離

実施例 9

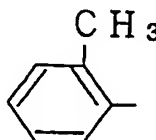
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 204 - 205 °C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 遊離

実施例 10

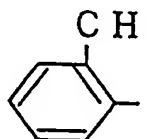
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : CH_2=CHCH_2-, \quad R^4 :$


融点：182-183℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、形態：塩酸塩・1水和物

実施例 11

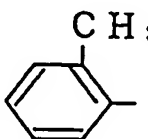
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_3O(CH_2)_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点：206-207℃、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：白色粉末、形態：遊離

実施例 12

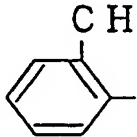
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH\equiv CCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点：237-238℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、形態：塩酸塩・1/2水和物

実施例 13

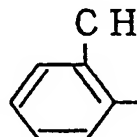
 $R^1 : H、 \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -、$
 $R^3 : H、 \quad R^4 :$


融点：283－285℃、

再結晶溶媒：エタノール－酢酸エチル

結晶形：淡黄色粉末、 形態：塩酸塩

実施例 14

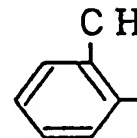
 $R^1 : 8-OCH_3、 \quad R^2 : C_2H_5CH-、$
 $R^3 : H、 \quad R^4 :$

 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$

融点：252.5－253.5℃（分解）

再結晶溶媒：エタノール－酢酸エチル

結晶形：淡黄色粉末、 形態：水和物

実施例 15

 $R^1 : 8-OCH_3、 \quad R^2 : HO(CH_2)_3 -、$
 $R^3 : H、 \quad R^4 :$


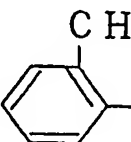
融点：182－184℃

再結晶溶媒：エタノール－酢酸エチル－ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、 形態：遊離

実施例 16

R^1 : 8-F、 R^2 : $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 -$ 、


R^3 : H、 R^4 : 

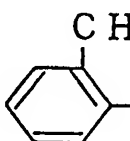
融点 : 236.5 - 237.5°C、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 褐色針状、 形態 : 遊離

実施例 17

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : 

R^3 : H、 R^4 : 

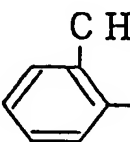
融点 : 272 - 273°C (分解)

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 18

R^1 : 8-OC₂H₅、 R^2 : $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 -$ 、

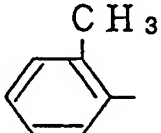
R^3 : H、 R^4 : 

融点 : 177 - 178°C、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡褐色針状、 形態 : 遊離

実施例 19

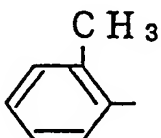
 $R^1 : 7-Cl, 8-OCH_3、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ $R^4 :$ 

融点：215-216℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：白色粉末、 形態：遊離

実施例 20

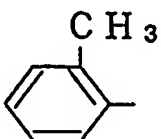
 $R^1 : 5-CH_3, 8-OCH_3、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ $R^4 :$ 

融点：250-251℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、 形態：塩酸塩

実施例 21

 $R^1 : 8-SCH_3、 R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ $R^4 :$ 

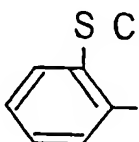
融点：263.5-265℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール

結晶形：黄色粉末、 形態：塩酸塩

実施例 22

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂=CHCH₂-、

R^3 : H、 R^4 : 

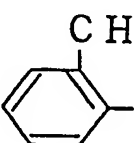
融点 : 242-243°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 23

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂=CHCH₂-、

R^3 : H、 R^4 : 

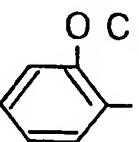
融点 : 228-229°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 24

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂=CHCH₂-、

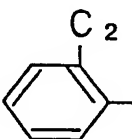
R^3 : H、 R^4 : 

融点 : 216-218°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 25

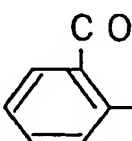
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH \equiv CCH_2 -,$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 218 - 220 °C、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 遊離

実施例 26

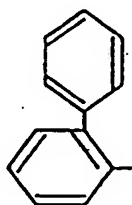
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -,$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 204 - 206 °C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 27

 $R^1 : 8-OCH_3,$
 $R^2 : CH_2 = CHCH_2 -,$
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$


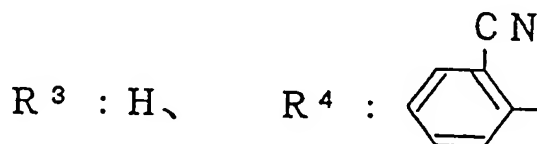
融点 : 225 - 226.5 °C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 28

$R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$ 、



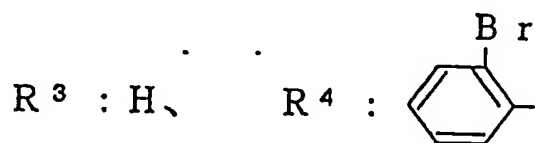
融点：245－246℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール－酢酸エチル

結晶形：淡黄色粉末、 形態：塩酸塩・1水和物

実施例 29

$R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$ 、



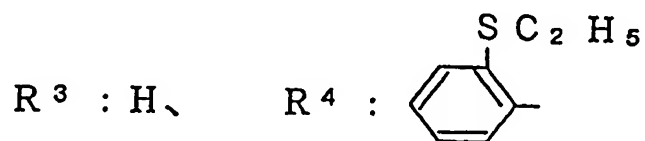
融点：229.5－230.5℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール－酢酸エチル－ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、 形態：塩酸塩

実施例 30

$R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$ 、




融点：246.5－247.5℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール－酢酸エチル－ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、 形態：塩酸塩・1/4水和物

実施例 31

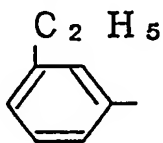
 $R^1 : 8-OCH_3、$
 $R^2 :$

 $R^3 : H、$
 $R^4 :$


融点：251-252℃（分解）

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 32

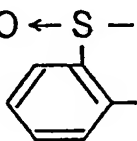
 $R^1 : 8-OCH_3、$
 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H、$
 $R^4 :$


融点：194-196℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩・1水和物

実施例 33

 $R^1 : 8-OCH_3、$
 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H、$
 $R^4 :$


融点：190-192℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 34

 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 : \text{C} \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$

融点 : 207-209°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 35

 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 : \text{C} \begin{array}{c} \text{Cl} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$

融点 : 238.8-239.5°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 36

 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 : \text{S} \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$

融点 : 206-207°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 37

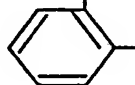
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $SCH_2CH=CH_2$
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$ 

融点 : 205.5 - 207°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粒状、形態 : 塩酸塩

実施例 38

 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $CH_2CH_2CH_3$
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$ 

融点 : 232.5 - 233.5°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩・1/3水和物

実施例 39

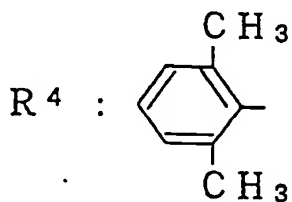
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $S(CH_2)_5CH_3$
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$ 

融点 : 187 - 189°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 40

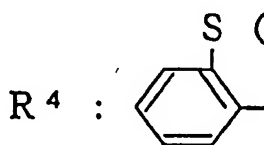
 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ 

融点 : 249.5 - 250.5 °C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 無色針状、 形態 : 遊離

実施例 41

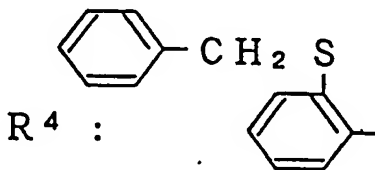
 $R^1 : 8-OCH_3、 R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $S(CH_2)_3CH_3$ $R^3 : H、$ 

融点 : 175 - 176 °C、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色鱗片状、 形態 : 遊離

実施例 42

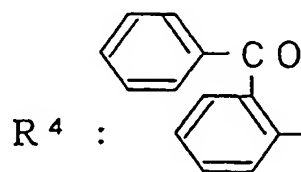
 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ 

融点 : 203 - 204 °C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 43

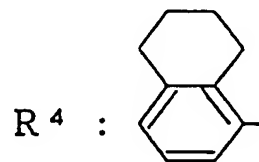
 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ 

融点：256-257℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 44

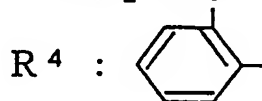
 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ 

融点：236-237℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：褐色粉末、形態：塩酸塩

実施例 45

 $R^1 : 8-OCH_3、 R^2 : CH_2=CHCH_2-、$
 $CH_2=C-CH_3$
 $R^3 : H、$ 

融点：230-231℃（分解）、

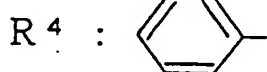
再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 46

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂=CHCH₂-、
CH₂CH₂OH

R^3 : H、



融点 : 163-165℃、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡褐色針状、 形態 : 塩酸塩

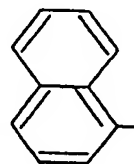
実施例 47

R^1 : 8-OCH₃、

R^2 : CH₂=CHCH₂-、

R^3 : H、

R^4 :



融点 : 264-265℃ (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

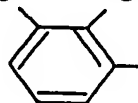
実施例 48

R^1 : 8-OCH₃、 R^2 : CH₂=CHCH₂-、

CH₃ CH₃

R^3 : H、

R^4 :

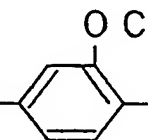


融点 : 222-224℃ (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩・1/2水和物

実施例 49

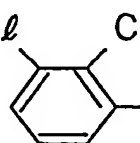
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 : CH_3 O-$


融点 : 138-140°C (分解)

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄褐色粉末、 形態 : 塩酸塩・1水和物

実施例 50

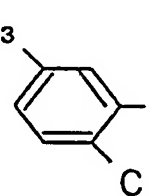
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 242-243.5°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 51

 $R^1 : 8-OCH_3,$
 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$


融点 : 221-222°C (分解)、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル

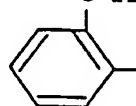
結晶形 : 褐色粒状、 形態 : 塩酸塩

実施例 52

$R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$ 、
 $CH_2CH_2OCOCH_3$

$R^3 : H$ 、

$R^4 :$



融点：160-161℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、 形態：遊離

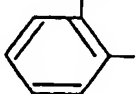
実施例 53

$R^1 : 8-CH_3$ 、 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$ 、

C_2H_5

$R^3 : H$ 、

$R^4 :$



融点：149-150℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

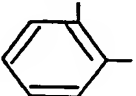
結晶形：無色針状、 形態：遊離

実施例 54

$R^1 : 8-OCH_3$ 、 $R^2 : CH_2=CHCH_2-$ 、
 $(CH_2)_3CH_3$

$R^3 : H$ 、

$R^4 :$

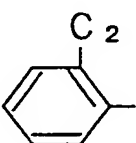


融点：208-209℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、 形態：塩酸塩

実施例 55

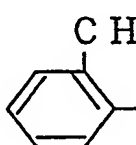
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 117-118℃、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色針状、形態 : 遊離

実施例 56

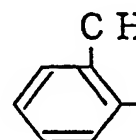
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 176-178℃、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 57

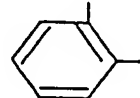
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 231.5-232.5℃、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 58

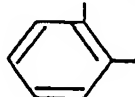
 $R^1 : 8-CH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $CH(CH_3)_2$
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$


融点 : 252.5 - 254.5℃、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 59

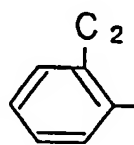
 $R^1 : 8-CH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 CH_3
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$


融点 : 234 - 235℃、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 60

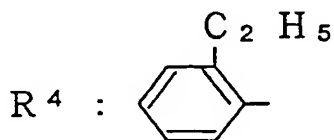
 $R^1 : 8-CH_2OCOCH_3,$
 $R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $R^4 :$

 $R^3 : H,$

融点 : 114 - 115℃、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 遊離

実施例 61

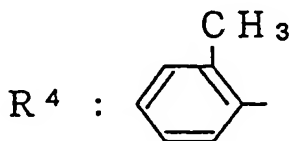
 $R^1 : 8-CH_2OH、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ 

融点：151-152℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：遊離

実施例 62

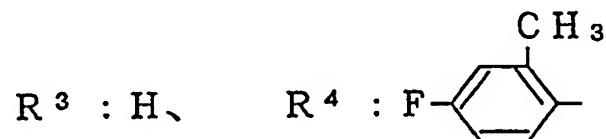
 $R^1 : 8-CH_2OH、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ 

融点：179-181℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：遊離

実施例 63

 $R^1 : 8-OCH_3、 R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ 

融点：223.5-224℃（分解）

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

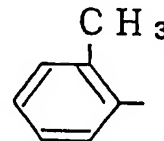
結晶形：黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 64

$$8 - \text{CHCH}_3、$$

$$\text{R}^1 : \begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$$

$$\text{R}^2 : \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 -、\text{R}^4 :$$

$$\text{R}^3 : \text{H}、$$


融点：131-132℃、

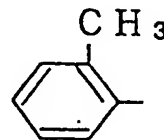
再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：遊離

実施例 65

$$\text{R}^1 : 8 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$$

$$\text{R}^2 : \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 -、\text{R}^4 :$$

$$\text{R}^3 : \text{H}、$$


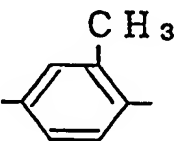
融点：228-230℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粒状、形態：塩酸塩・1/2水和物

実施例 66

$$\text{R}^1 : 8 - \text{C}_2\text{H}_5、\text{R}^2 : \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 -、$$

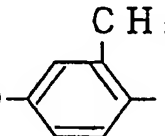
$$\text{R}^3 : \text{H}、\text{R}^4 : \text{F}-$$


融点：220-223℃

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 67

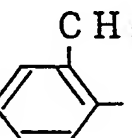
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 : CH_3COO-$


融点 : 238-239°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 68

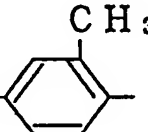
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 : HO-$


融点 : 241.5-242.5°C、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 遊離

実施例 69

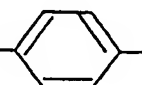
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 : CH_3COO-$


融点 : 220-221°C、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

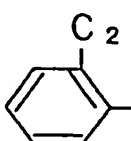
結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 70

 $R^1 : 8-OCH_3、R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H、R^4 : HO-$


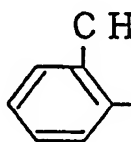
融点：254-255℃（分解）、
 再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル
 結晶形：褐色粉末、形態：塩酸塩

実施例 71

 $R^1 : 8-OCH_3、R^2 : C_2H_5-$
 $R^3 : H、R^4 :$


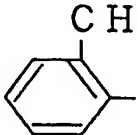
融点：234-235℃（分解）、
 再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン
 結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 72

 $R^1 : 8-C_2H_5、R^2 : C_2H_5-$
 $R^3 : H、R^4 :$


融点：251-253℃、
 再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン
 結晶形：淡褐色粉末、形態：塩酸塩

実施例 73

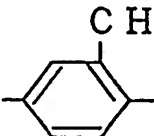
 $R^1 : 8-OCH_3、R^2 : C_2H_5-$
 $R^3 : H、R^4 :$


融点：254.5-255.5℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 74

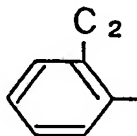
 $R^1 : 8-C_2H_5、R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $R^3 : H、R^4 : HO-$


融点：186-187℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粒状、形態：遊離

実施例 75

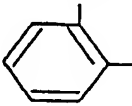
 $R^1 : 8-OCH_3、R^2 : CH_3(CH_2)_2-$
 $R^3 : H、R^4 :$


融点：91-93℃、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 76

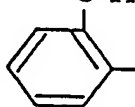
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $SCH_2CH_2CH_3$
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$ 

融点 : 212-213°C、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色鱗片状、 形態 : 塩酸塩

実施例 77

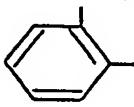
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : CH_3(CH_2)_2-$
 CH_3
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$ 

融点 : 223-224.5°C、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 78

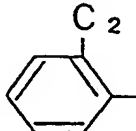
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CH_3(CH_2)_2-$
 CH_3
 $R^3 : H,$
 $R^4 :$ 

融点 : 117-118°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色針状、 形態 : 塩酸塩

実施例 79

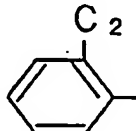
 $R^1 : 8-C\ell, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 243 - 245 °C、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 80

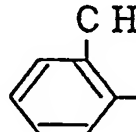
 $R^1 : 8-CF_3, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 155 - 156 °C、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色針状、 形態 : 遊離

実施例 81

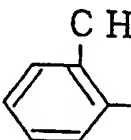
 $R^1 : 8-C\ell, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 237 - 239 °C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

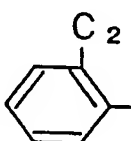
結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 82

 $R^1 : 8 - CF_3, \quad R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


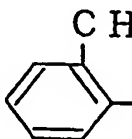
融点 : 156.5 - 157.5°C、
 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン
 結晶形 : 淡黄色針状、形態 : 遊離

実施例 83

 $R^1 : 8 - CH_3, \quad R^2 : CH_3(CH_2)_2 -$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


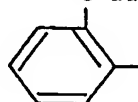
融点 : 177 - 179°C (分解)、
 再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン
 結晶形 : 淡黄色粉末、形態 : 塩酸塩

実施例 84

 $R^1 : 8 - C_2H_5$
 $R^2 : CH_2 = C(CH_3)CH_2 -$
 $R^4 :$

 $R^3 : H,$

融点 : 190 - 191°C、
 再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン
 結晶形 : 黄色鱗片状、形態 : 塩酸塩

実施例 85

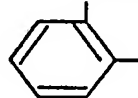
 $R^1 : 8-OCH_3、R^2 : C_2H_5-$
 $CH(CH_3)_2$
 $R^3 : H、$
 $R^4 :$


融点：242-243℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色鱗片状、形態：塩酸塩

実施例 86

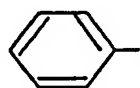
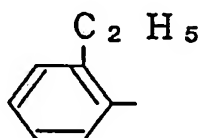
 $R^1 : 8-CH_3、R^2 : CH_2=CHCH_2-$
 $CH_2CH_2CH_3$
 $R^3 : H、$
 $R^4 :$


融点：131.5-132.5℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色針状、形態：遊離

実施例 87

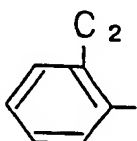
 $R^1 : 8-OCH_3、$
 $R^2 :$

 $-CH_2-$
 $R^4 :$

 $R^3 : H、$

融点：229-230℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 88


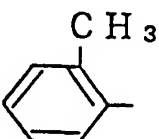
 $R^1 : 8-OCH_3、R^2 : CH_3-$
 $R^3 : H、R^4 :$


融点：252-252.5℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 89

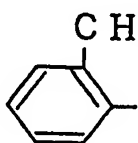
 $R^1 : 8-OCH_3、$
 $R^2 :$

 $-CH_2-、R^4 :$

 $R^3 : H、$

融点：251-252℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 90

 $R^1 : 8-OCH_3、R^2 : CH_3-$
 $R^3 : H、R^4 :$


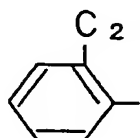
融点：270-271℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 91

 $R^1 : 8-C_2H_5$

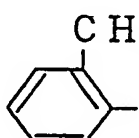
$$R^2 : CH_2 = \underset{\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}}{C} CH_2 -$$
 $R^4 :$

 $R^3 : H、$

融点：96-97℃、

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：淡黄色針状、形態：遊離

実施例 92

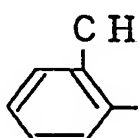
 $R^1 : 8-C_2H_5、R^2 : CH_3 -$
 $R^3 : H、R^4 :$


融点：242-244℃、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：無色プリズム状、形態：塩酸塩

実施例 93

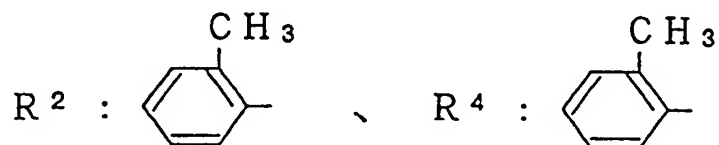
 $R^1 : 8-C\ell、R^2 : CH_2 = CHCH_2 -$
 $R^3 : H、R^4 :$


融点：258-260℃、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、形態：塩酸塩

実施例 94

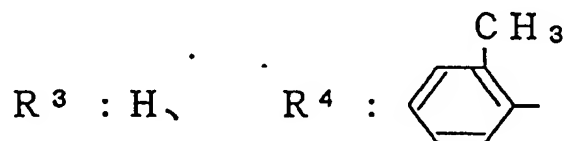
 $R^1 : 8-C_2H_5、$  $R^3 : H、$

融点：259-261℃、

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形：黄色粉末、 形態：塩酸塩

実施例 95

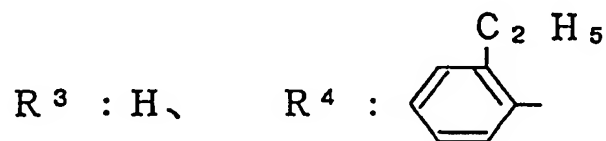
 $R^1 : 8-OCH_3、 R^2 : H、$ 

融点：258-260℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-ヘキサン

結晶形：淡黄色針状、 形態：塩酸塩

実施例 96

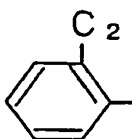
 $R^1 : 8-OCH_3、 R^2 : H、$ 

融点：225-227℃（分解）、

再結晶溶媒：エタノール-ヘキサン

結晶形：淡黄色粉末、 形態：塩酸塩

実施例 97

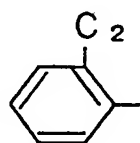
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : C_2H_5,$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 125.5 - 126°C、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色針状、 形態 : 遊離

実施例 98

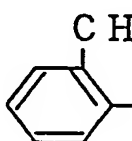
 $R^1 : 8-OCH_3$
 $R^2 : CH_2 = \underset{\substack{| \\ CH_3}}{C} CH_2 -$
 $R^4 :$

 $R^3 : H,$

融点 : 235 - 236°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄褐色粉末、 形態 : 塩酸塩・1/2水和物

実施例 99

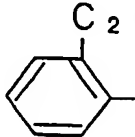
 $R^1 : 8-C_2H_5, \quad R^2 : CF_3CH_2 -$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 177.5 - 179°C、

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色針状、 形態 : 遊離

実施例 100

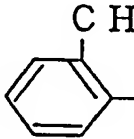
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CF_3CH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 214-215°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩・1/2水和物

実施例 101

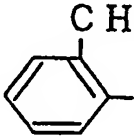
 $R^1 : 8-OCH_3$
 $R^2 : CH_2=CCH_2-,$
 $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$
 $R^4 :$

 $R^3 : H,$

融点 : 227-228°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 102

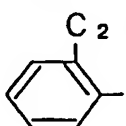
 $R^1 : 8-OCH_3, \quad R^2 : CF_3CH_2-,$
 $R^3 : H, \quad R^4 :$


融点 : 233-235°C (分解)、

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-ヘキサン

結晶形 : 淡黄色粉末、 形態 : 塩酸塩

実施例 103

 $R^1 : 8-SCH_3、$ $R^2 : CH_2=CHCH_2-、$ $R^3 : H、$ $R^4 :$ 

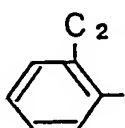
融点 : 180 - 183 °C

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 褐色粉末状

形態 : 塩酸塩

実施例 104

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 :$ -CH₂- $R^3 : H$ $R^4 :$ 

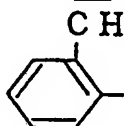
融点 : 160.5 - 161.5 °C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 白色粉末状

形態 : 遊離

実施例 105

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 :$ -CH₂- $R^3 : H$ $R^4 :$ 

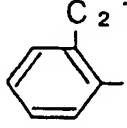
融点 : 229.5 - 230 °C (分解)

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末状

形態 : 塩酸塩

実施例 106

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : CH_2 = CHCH_2 O-、$ $R^3 : H、$ $R^4 :$ 

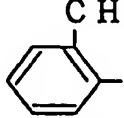
融点 : 223 - 225°C (分解)

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末状

形態 : 塩酸塩・1/4水和物

実施例 107

 $R^1 : 8-Cl、$ $R^2 : CH_2 = CHCH_2 -、$ $R^3 : H$ $R^4 :$ 

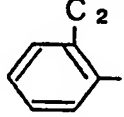
融点 : 240 - 242°C

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末状

形態 : 塩酸塩

実施例 108

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 : HOCH_2 CH_2 -$ $R^3 : H$ $R^4 :$ 

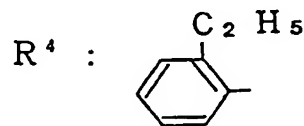
融点 : 202 - 204°C (分解)

再結晶溶媒 : エタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末状

形態 : 塩酸塩・1/2水和物

実施例 109

 $R^1 : 8-CH_2 OCOCH_3, \quad R^2 : CF_3 CH_2 -$
 $R^3 : H,$


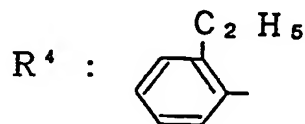
融点 : 176 - 178 °C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 白色粉末状

形態 : 遊離

実施例 110

 $R^1 : 8-CH_2 OH,$
 $R^2 : CF_3 CH_2 -$
 $R^3 : H$


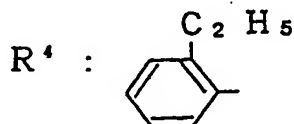
融点 : 189.5 - 190.5 °C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 淡褐色粉末状

形態 : 遊離

実施例 111

 $R^1 : 8-OCH_3,$
 $R^2 : FCH_2 CH_2 -$
 $R^3 : H$


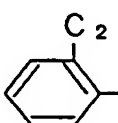
融点 : 201 - 202 °C (分解)

再結晶溶媒 : 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 黄色粉末状

形態 : 塩酸塩

実施例 112

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 :$  $-CH_2-$ $R^3 : H、$ $R^4 :$  C_2H_5

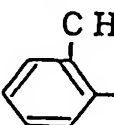
融点 : 192.5 - 194°C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 無色針状

形態 : 遊離

実施例 113

 $R^1 : 8-OCH_3、$ $R^2 :$  $-CH_2-$ $R^3 : H$ $R^4 :$  CH_3

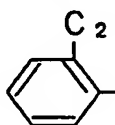
融点 : 165 - 170°C

再結晶溶媒 : エタノール - 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 黄色針状

形態 : 遊離

実施例 114

 $R^1 : 8-CH_3、$ $R^2 :$  $-CH_2-$ $R^3 : H$ $R^4 :$  C_2H_5

融点 : 128 - 129°C

再結晶溶媒 : 酢酸エチル - n - ヘキサン

結晶形 : 淡黄色針状

形態 : 遊離

薬理試験

(a) ラットにおける胃酸分泌抑制作用

<実験方法>

ウィスター系雄性ラットを、24時間絶食後、ウレタン(1.5 g/kg s.c.)麻酔下に、幽門部を結紮し、胃灌流用カニューレを胃内に挿入した。胃内に経口カテーテルを介して、生理食塩水で灌流し、灌流液のpH及び総酸度を滴定することによって、胃酸分泌量を測定した。酸分泌刺激剤として、ヒスタミン2塩酸塩1 mg/kg/hrを大腿静脈より持続注入し、酸分泌を亢進させた後に、種々の化合物の効果を検討した。

供試化合物は、ジメチルホルムアミドに溶解させ、各用量(0.3、1、3、10、30 mg/kg)を尾静脈より静脈内投与した。

供試化合物投与前の酸分泌を対象とし、酸分泌に対する抑制パーセントを算出した。ED₅₀値は各用量を抑制パーセントの値から、プロビット法によって算出した。結果を下記第3表に示す。

<供試化合物>

No	化 合 物 名
1	N-2-プロペニル-8-メトキシ-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
2	N-2-プロペニル-4-[(2-エチルフェニル)アミノ]-8-メトキシキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
3	N-2-プロペニル-4-[(2-イソプロピルフェニル)アミノ]-8-メトキシキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
4	N-2-プロペニル-4-[(2-エチルチオフェニル)アミノ]-8-メトキシキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩・1/4水和物
5	N-2-プロペニル-8-メトキシ-4-[(2-プロピルチオフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
6	N-2-プロペニル-8-メトキシ-4-[(2-プロピルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩・1/3水和物

7 N-2-プロペニル-8-メトキシ-4 [(5、6、7、8-テトラハ
イドロ-1-ナチフル) アミノ] キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

8 N-2-プロペニル-4- [(2-エチルフェニル) アミノ] -8-メ
チルキノリン-3-カルボキサミド

5 9 N-2-プロペニル-8-エチル-4- [(2-イソプロピルフェニル
) アミノ] キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

10 N-2-プロペニル-8-エチル-4- [(2-メチルフェニル) アミ
ノ] キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

10 11 N-2-プロペニル-4- [(2-イソプロピルフェニル) アミノ] -
8-メチルキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

12 N-2-プロペニル-8-メチル-4- [(2-メチルフェニル) アミ
ノ] キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

13 N-2-プロペニル-8-アセチルオキシメチル-4- [(2-エチル
フェニル) アミノ] キノリン-3-カルボキサミド

15 14 N-2-プロペニル-4- [(2-エチルフェニル) アミノ] -8-ヒ
ドロキシメチルキノリン-3-カルボキサミド

15 N-2-プロペニル-8-エチル-4- [(4-フルオロ-2-メチル
フェニル) アミノ] キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

20 16 N-2-プロペニル-4- [(4-アセチルオキシ-2-メチルフェニ
ル) アミノ] -8-エチルキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

17 N-エチル-4- [(2-エチルフェニル) アミノ] -8-メトキシキ
ノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

18 N-エチル-4- [(2-メチルフェニル) アミノ] -8-エチルキノ
リン-3-カルボキサミド塩酸塩

25 19 N-エチル-8-メトキシ-4- [(2-メチルフェニル) アミノ] キ
ノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

20 N-プロピル-8-メトキシ-4- [(2-エチルフェニル) アミノ]
キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

- 21 N-2-プロペニル-8-エチル-4-〔(2-プロピルチオフェニル)
アミノ〕キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
- 22 N-2-プロペニル-8-クロロ-4-〔(2-エチルフェニル)アミ
ノ〕キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
- 5 23 N-エチル-4-〔(2-イソプロピルフェニル)アミノ〕-8-メト
キシキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
- 24 N-2-プロペニル-8-メチル-4-〔(2-プロピルフェニル)ア
ミノ〕キノリン-3-カルボキサミド
- 25 N-メチル-4-〔(2-エチルフェニル)アミノ〕-8-メトキシキ
ノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
- 10 26 N-(2-メチル-2-プロペニル)-8-エチル-4-〔(2-エチ
ルフェニル)アミノ〕キノリン-3-カルボキサミド
- 27 N-2-プロペニル-8-クロロ-4-〔(2-イソプロピルフェニル)
アミノ〕キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
- 15 28 N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-メトキシ-4-〔(2-
エチルフェニル)アミノ〕キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
- 29 4-〔(2-メチルフェニル)アミノ〕-3-キノリンカルボン酸塩酸
(対照化合物、特開昭55-147222号公報に記載の化合物)
- 30 N-2-プロペニル-8-クロロ-4-〔(2-n-プロピルフェニル)
アミノ〕キノリン-3-カルボキサミド塩酸塩
- 20 31 N-シクロプロピルメチル-8-メトキシ-4-〔(2-エチルフェニ
ル)アミノ〕キノリン-3-カルボキサミド

第3表

供試化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
1	6. 7 2
2	0. 9 9 6
3	1. 7
4	7. 1
5	2. 8
6	1. 4
7	6. 8
8	3. 5
9	4. 2
1 0	1. 6
1 1	2. 0 9
1 2	6. 7
1 3	6. 7
1 4	8. 7
1 5	7. 7 4
1 6	5. 7
1 7	2. 4
1 8	2. 2
1 9	4. 4
2 0	3. 2
2 1	6. 9

第3表 (続)

供試化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
2 2	5. 6
2 3	7. 6
2 4	1. 9
2 5	5. 3
2 6	3. 0
2 7	4. 0
2 8	4. 9
3 0	1. 4
3 1	4. 3

(b) アスピリン潰瘍

<実験方法>

実験には体重160～180gのウィスター系ラットを24時間絶食させたあと、使用した。アスピリンは0.5%カルボキシメチルセルローズに懸濁させ、200mg/kgの用量をラットに経口投与した。アスピリン投与5時間後にラットを撲殺し、胃を摘出した。1%ホルマリン溶液10mlを胃内に注入し、1%ホルマリン溶液中に30分間浸すことによって胃の外内層を固定した。胃を大弯に沿って切開し、潰瘍の長さを実体顕微鏡(10×)下に測定し、その長さの合計を潰瘍係数とした。

供試化合物は0.3、1、3、10mg/kgの用量をアスピリン投与30分前に経口投与した。また、ED₅₀の算出は対照群に対する供試化合物投与群の抑制パーセントからプロビット方法により行なった。

結果を下記第4表に示す。

第4表

供試化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
2	0.48
3	0.42
5	4.2
6	2.6
7	4.0
10	2.7
11	2.7
18	3.3
22	4.3
29	9.1

(c) H⁺ + K⁺ ATPase阻害作用

ブタ胃より調製したH⁺ + K⁺ ATPase (アデノシントリフオスファターゼ) (タンパク質: 10 μg) を2 mMピペラジンN, N'-ビス(2-エタンスルホン酸)を含むパイプストリス〔2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 8-プロパンジオール緩衝液(Pipes-trisbuffer)(pH8.1)に加え、室温にて放置した。供試化合物をジメチルホルムアミドに溶解し、最終濃度が1%になるように先のH⁺ + K⁺ ATPase緩衝液に加え、室温で30分間反応させた。つぎに、1 mlの75 mMパイプストリス緩衝液(pH7.4)(4 mM MgCl₂、4 mM Na₂ ATP、および20 mM KCl含有)および1 mlの75 mMパイプストリス緩衝液(pH7.4)(4 mM MgCl₂ および4 mM Na₂ ATP含有)を別々に加えて、2種類のサンプルを作り、それぞれ37℃で30分間反応させた。それぞれに40%トリクロロ酢酸0.3 mlを加え、反応を終了させた。つぎに、10分間遠心分離(3,000rpm)し、上澄み液をとり、生成した無機リン酸をFiske and Subbrowの方法[J. Biol. Chem. vol. 86, 375(1925)]で測定した。20 mM

KCℓを含むパイプストリス緩衝液より求めた無機リン酸の量より、20 mM KCℓを含まないパイプストリス緩衝液より求めた無機リン酸の量を差し引いた値を単位蛋白、単位時間あたりに換算して表わし、酵素活性値とした。コントロール値と各投与量における酵素活性値から各投与量の抑制値(%)を求め、得られた抑制値(%)よりIC₅₀(50%抑制する各供試化合物の投与量)を求めた。

その結果を第5表に示す。

第5表

供試化合物	IC ₅₀ (M)
2	2.2×10^{-6}
3	4.9×10^{-6}
5	1.6×10^{-6}

製剤例1

N-2-プロペニル-4-[(2-エチルフェニル)アミノ]

-8-メトキシキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩 150 g

アビセル(商標名、旭化成(株)製) 40 g

コーンスターチ 30 g

ステアリン酸マグネシウム 2 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 10 g

ポリエチレングリコール-6000 3 g

ヒマシ油 40 g

メタノール 40 g

本発明化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R 10 mmのキネで打錠した。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油及びメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造した。

製剤例 2

N-2-プロペニル-4-[(2-エチルフェニル)アミノ]

-8-メトキシキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩 150 g

クエン酸 1.0 g

5 ラクトース 33.5 g

リン酸二カルシウム 70.0 g

プルロニック F-68 30.0 g

ラウリル硫酸ナトリウム 15.0 g

ポリビニルピロリドン 15.0 g

10 ポリエチレングリコール
(カルボワックス 1500)

4.5 g

ポリエチレングリコール
(カルボワックス 6000)

45.0 g

コーンスターチ 30.0 g

15 乾燥ラウリル硫酸ナトリウム 3.0 g

乾燥ステアリン酸マグネシウム 3.0 g

エタノール 適量

本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニック F-68 及びラウリル硫酸ナトリウムを混合した。

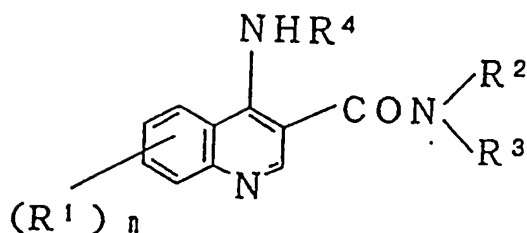
20 上記混合物を Na 60 スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス 1500 及び同 6000 を含むアルコール性溶液で湿式粒状化した。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にした。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続けた。Na 10 スクリーンを通させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12~14時間乾燥した。乾燥粒子を Na 16 スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮した。

25 上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止した。

芯部の周囲に下塗り層を被覆した。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行なった。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために、さらに下塗り層及び平滑被覆が適用された。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なった。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にした。

請 求 の 範 囲

1. 一般式:



〔式中、R¹ は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。R² 及び R³ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、炭素数 3～8 のシクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキニル基、置換基として低級アルキル基を有するフェニル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。R⁴ は、フェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、フェニル基、シアノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ベンゾイル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、及び水酸基からなる群より選ばれた基を 1 もしくは 2 個有することのあるフェニル基、テトラヒドロナフチル基又はナフチル基を示す。n は 0、1 又は 2 を示す。〕

で表されるキノリン誘導体又はその塩。

2. R² および R³ が同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルケニル基である請求項 1 記載のキノリン誘導体又はその塩。

3. R² および R³ が同一又は異なって、ハロゲン原子置換低級アルキル基、

炭素数 3～8 のシクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキニル基、置換基として低級アルキル基を有するフェニル基又は水酸基置換低級アルキル基である請求項 1 記載のキノリン誘導体又はその塩。

4. R^2 および R^3 が同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルキニル基であり、 R^1 が低級アルコキシ基又は低級アルキル基であり、 R^4 がフェニル環上に置換基として低級アルキル基を 1 もしくは 2 個有することのあるフェニル基である請求項 1 記載のキノリン誘導体又はその塩。

5. R^1 が低級アルコキシ基又は低級アルキル基である請求項 2 記載のキノリン誘導体又はその塩。

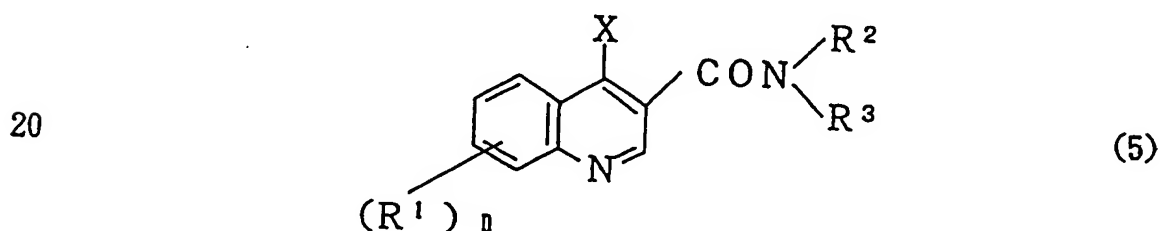
6. R^1 がハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基又は水酸基置換低級アルキル基である請求項 2 記載のキノリン誘導体又はその塩。

7. R^1 が低級アルコキシ基又は低級アルキル基である請求項 3 記載のキノリン誘導体又はその塩。

8. R^1 がハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、又は水酸基置換低級アルキル基である請求項 3 記載のキノリン誘導体又はその塩。

9. R^4 がフェニル環上に置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、フェニル基、シアノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ベンゾイル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基及び水酸基よりなる群より選ばれた基を 1 もしくは 2 個有することのあるフェニル基である請求項 5、6、7 又は 8 記載のキノリン誘導体又はその塩。

10. R^4 がテトラヒドロナフチル基又はナフチル基である請求項5、6、7又は8記載のキノリン誘導体及びその塩。
11. N-2-プロペニル-8-メトキシ-4-[(2-エチルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド。
- 5 12. N-2-プロペニル-8-メトキシ-4-[(2-イソプロピルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド。
13. N-2-プロペニル-8-メトキシ-4-[(2-n-プロピルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド。
14. N-2-プロペニル-8-エチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド。
- 10 15. N-2-プロペニル-8-メチル-4-[(2-n-プロピルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド。
16. N-エチル-8-エチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノリン-3-カルボキサミド。
- 15 17. 請求項1記載のキノリン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗潰瘍剤。
18. 一般式(5):



(式中、Xはハロゲン原子を示す。 R^1 、 R^2 、 R^3 はそれぞれ請求項1における R^1 、 R^2 、 R^3 と同じである。)

25 で表される化合物に、一般式(6) :



(式中、 R^4 は請求項1における R^4 と同じである) で表される化合物を反応させて、請求項1記載のキノリン誘導体またはその塩を得ることを特

徴とするキノリン誘導体またはその塩の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00404

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="font-family: monospace; font-size: 1.2em; margin-top: 10px;">Int. Cl⁵ C07D215/54, A61K31/47</div>								
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">IPC</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">C07D215/54, A61K31/47</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px; font-size: 0.8em;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	C07D215/54, A61K31/47		
Classification System	Classification Symbols							
IPC	C07D215/54, A61K31/47							
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category ⁹</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">X</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 55-1472222 (A. H. Robins Co., Inc.), November 17, 1980 (17. 11. 80), & US, A, 4343804 & DE, A, 3011490</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1-18</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	JP, A, 55-1472222 (A. H. Robins Co., Inc.), November 17, 1980 (17. 11. 80), & US, A, 4343804 & DE, A, 3011490	1-18
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³						
X	JP, A, 55-1472222 (A. H. Robins Co., Inc.), November 17, 1980 (17. 11. 80), & US, A, 4343804 & DE, A, 3011490	1-18						
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: 0.8em;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>								
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">June 5, 1991 (05. 06. 91)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">June 17, 1991 (17. 06. 91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">June 5, 1991 (05. 06. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">June 17, 1991 (17. 06. 91)</div>	International Searching Authority <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer		
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">June 5, 1991 (05. 06. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">June 17, 1991 (17. 06. 91)</div>							
International Searching Authority <div style="font-family: monospace; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer							

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D215/54, A61K31/47			
II. 国際調査を行った分野			
調査を行った最小限資料			
分類体系	分類記号		
IPO	C07D215/54, A61K31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		請求の範囲の番号
X	JP, A, 55-1472222 (エイ・エッチ・ロビンズ・カンパニー・インコーポレーテッド), 17. 11月. 1980 (17. 11. 80), & US, A, 4343804 & DE, A, 3011490		1-18
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日 05. 06. 91		国際調査報告の発送日 17.06.91	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)		権限のある職員 特許庁審査官 佐野 整 博	